

## Τα κορτικοστεροειδή στην οξεία κάκωση του κεντρικού νευρικού συστήματος

Γιώργος Καζάκος κτηνίατρος, PhD, Ειρήνη Σαρπεκίδου κτηνίατρος

Κλινική Ζώων Συντροφιάς, Τμήμα Κτηνιατρικής, Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

### EXPERT'S OPINION

## Corticosteroids in acute traumatic injury of the central nervous system

George Kazakos DVM, PhD, Eirini Sarpekidou DVM

Companion Animal Clinic, School of Veterinary Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Η οξεία κάκωση του κεντρικού νευρικού συστήματος, τόσο εκείνη του νωτιαίου μυελού όσο και του εγκεφάλου, μπορεί να προκαλέσει μόνιμη βλάβη στα δύο όργανα. Παρά τη θεωρητική ωφέλεια και την επί σειρά ετών χρήση των κορτικοστεροειδών στην αντιμετώπισή της, τεκμηριωμένο και κλινικά σημαντικό όφελος από αυτά δεν έχει προκύψει μέχρι τώρα, για αυτό και η χρήση τους έχει αμφισβητηθεί (Alderson & Roberts 1997).

### Νωτιαίος μυελός

Η κάκωση του νωτιαίου μυελού προκαλείται από τραύμα σε αυτόν με συνέπεια τη θλάση, τη συμπίεση, τη ρήξη και τη διάταση του ιδίου ή του αγγειακού υποστρώματός του. Μέσα σε λεπτά από την αρχική πρωτογενή κάκωση προκαλείται μια αλληλουχία μεταβολών, η οποία ολοκληρώνεται σε λίγες ημέρες και προκαλεί δευτερογενή κάκωση (Tator & Fehlings 1991, Olby 1999, Dumont et al. 2001, Hall & Springer 2004, Olby 2010, Park et al. 2012). Η τελευταία χαρακτηρίζεται από ισχαιμία, κυτταρικό οίδημα, διαταραχή στη συγκέντρωση των νευροδιαβιβαστών, αλλά και αύξηση εκείνης των μεσολαβητών φλεγμονής, όπως είναι τα προστανοειδή, το οξειδιο του αζώτου κ.ά., και τελικά νέκρωση και απόπτωση των νευρικών κυττάρων. Η ισχαιμία, η φλεγμονή και η αιμορραγία προκαλούν το σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου και οι τελευταίες υπεροξειδωση των λιπαρών οξέων στις

Acute traumatic injury of the central nervous system, both of the spinal cord and the brain, can lead to permanent damage in both organs. Despite the theoretical benefits and the inclusion of corticosteroids in the management of such cases for many years, substantiated and clinical value from these drugs has not been identified thus far, therefore their usefulness has been questioned (Alderson & Roberts 1997).

### Spinal cord

Injury to the spinal cord can result in trauma because of concussion, compression, rupture or hyperextension of the spinal cord or its vascular bed. Within minutes of the original primary damage, a cascade of events which causes secondary injury is initiated, only to be completed in a few days (Tator & Fehlings 1991, Olby 1999, Dumont et al. 2001, Hall & Springer 2004, Olby 2010, Park et al. 2012). The latter is characterised by ischemia, cellular oedema, disruption in the levels of neurotransmitters, and increase in inflammatory mediators such as prostanoids, nitric oxide etc., finally leading to neuronal necrosis and apoptosis. Ischaemia, inflammation and haemorrhage can lead to the formation of free oxygen radicals, which result in lipid peroxidation of fatty acids across cellular

κυτταρικές μεμβράνες, συμβάλλοντας έτσι στο θάνατο των νευρικών κυττάρων (Tator & Fehlings 1991, Olby 1999, Dumont et al. 2001, Hall & Springer 2004, Olby 2010, Park et al. 2012).

### Πειραματικά δεδομένα

Τα κορτικοστεροειδή θωρήθηκε πως παρέχουν προστασία στον τραυματισμένο νωτιαίο μυελό, τόσο μέσω της δράσης τους στις εξελισσόμενες κατά τη διάρκεια της δευτερογενούς κάκωσης φλεγμονή και ισχαιμία, όσο και με άλλη δράση μη σχετιζόμενη με αυτήν (Braughler & Hall 1983a, Hall et al. 1984, Hall 1992, Hall & Springer 2004).

Πειραματικές μελέτες σε γάτες έδειξαν πως χορήγηση πολύ μεγάλης -κατά πολύ μεγαλύτερης της αντιφλεγμονώδους- δόσης νατριούχου σουκινινικής μεθυλοπρεδνιζολόνης (ΝΣΜ) για 48 ώρες περιόρισαν την ισχαιμία, την υπεροξειδωση των λιπιδίων, την ενδοκυτταρική συσσώρευση ασβεστίου, τη δημιουργία προστανοειδών και την αποδόμηση των νευρικών ινών (Braughler & Hall 1983a, Hall et al. 1984, Hall 1992, Hall & Springer 2004). Επίσης, βελτιώθηκε η ροή του αίματος στην περιοχή της κάκωσης, περιορίστηκε ο σχηματισμός ελεύθερων ριζών οξυγόνου και τελικά υπήρξε και βελτιωμένη νευρολογικά εξέλιξη της βλάβης και περιορισμός της απώλειας νευρικού ιστού στις ιστολογικές εξετάσεις (Braughler & Hall 1983, Hall et al. 1984, Braughler et al. 1987, Hall 1992, Hall & Springer 2004).

Ένα άλλο κορτικοστεροειδές, η δεξαμεθαζόνη, με πολλαπλάσια αντιφλεγμονώδη ισχύ συγκριτικά με αυτήν της μεθυλοπρεδνιζολόνης, αλλά και μεγαλύτερη συνάφεια με τους υποδοχείς των κορτικοστεροειδών, δεν έδειξε να πλεονεκτεί χορηγούμενη μετά από τραύμα στο νωτιαίο μυελό σε επίμυς, καθώς η δεύτερη είχε πιο ενεργό αντιοξειδωτικό ρόλο (Hoerlein et al. 1983, Bracken et al. 1984, Faden et al. 1984, Braughler 1985, Braughler & Hall 1985, Arias 1987, Hall & Springer 2004, Schimmer & Parker 2006).

Πειραματικά δεδομένα από το σκύλο δεν υπάρχουν αρκετά. Σε μια μελέτη κάκωσης του νωτιαίου μυελού η χορήγηση μεθυλοπρεδνιζολόνης δεν βελτίωσε την έκβαση (Coates et al. 1995). Σε άλλη πειραματική μελέτη πρόκλησης κάκωσης του νωτιαίου μυελού σε σκύλους, η χορήγηση πολύ μεγάλης δόσης μεθυλοπρεδνιζολόνης μαζί με χειρουργική αποσυμπίεση του νωτιαίου μυελού οδήγησε σε ελαφρώς καλύτερη νευρολογική έκβαση από τη χειρουργική αποσυμπίεση μόνο, όμως αυτή η διαφορά ήταν στατιστικώς μη σημαντική (Rabinowitz et al. 2008). Επιπλέον, σε άλλες μελέτες παρατηρήθηκε αύξηση της απώλειας νευρικών κυττάρων μετά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών σε τραύμα του νευρικού ιστού, ίσως λόγω αυξημένης οξειδωτικής βλάβης συνεπεία της καταστολής της φωσφολιπάσης A2 της κυτταρικής μεμβράνης και της συσσώρευσης γαλακτικού οξέος στο νωτιαίο μυελό (Braughler & Hall 1983a, Braughler &

membranes, therefore contributing to neuronal death (Tator & Fehlings 1991, Olby 1999, Dumont et al. 2001, Hall & Springer 2004, Olby 2010, Park et al. 2012).

### Experimental data

Corticosteroids are considered to protect the spinal cord in cases of traumatic injury, through their effect on developing inflammation and ischaemia during secondary injury, as well as through another, unrelated pathway (Braughler & Hall 1983a, Hall et al. 1984, Hall 1992, Hall & Springer 2004).

Experimental studies in cats have indicated that the administration of very high -much higher than anti-inflammatory- doses of methylprednisolone sodium succinate (MSS) for 48 hours have limited ischaemia, lipid peroxidation of fatty acids, intracellular accumulation of calcium, the formation of prostanoids and the deconstruction of neurons (Braughler & Hall 1983a, Hall et al. 1984, Hall 1992, Hall & Springer 2004). Moreover, injury site perfusion was improved, formation of free oxygen radicals was limited and finally, the changes in neurological status following injury were more positive and histopathology revealed reduced loss of neuronal tissue (Braughler & Hall 1983, Hall et al. 1984, Braughler et al. 1987, Hall 1992, Hall & Springer 2004).

Another corticosteroid agent, dexamethasone, with an anti-inflammatory effect several times more powerful to that of methylprednisolone, and a greater affinity for corticosteroid receptors, has not been proven to be advantageous when administered after spinal cord trauma in rats, considering that methylprednisolone had a more active role as an antioxidant (Hoerlein et al. 1983, Bracken et al. 1984, Faden et al. 1984, Braughler 1985, Braughler & Hall 1985, Arias 1987, Hall & Springer 2004, Schimmer & Parker 2006).

There are not enough experimental data in dogs. In a study on spinal cord trauma, the administration of methylprednisolone did not improve the final outcome (Coates et al. 1995). In another experimental study, where spinal cord trauma was inflicted in dogs, the use of very high doses of methylprednisolone along with surgical decompression of the spinal cord led to slight improvement of neurological outcome, compared to surgical decompression alone, however this difference was statistically non-significant (Rabinowitz et al. 2008). Moreover, in other studies increased neuronal apoptosis was observed after the administration of steroids following central nervous system trauma, perhaps because of the increased oxidative stress resulting from suppression of phospholipase A2

Hall 1983b, Braughler & Hall 1984, Sapolsky 1994, Hall & Springer 2004).

## Κλινικά δεδομένα

Η χρήση των κορτικοστεροειδών στην οξεία κάκωση του νωτιαίου στην καθημερινή πράξη τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα είναι αμφισβητούμενη. Παρά τις κατά καιρούς αναφορές για μείωση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας, και βελτίωση της λειτουργικής αποκατάστασης του νωτιαίου μυελού και της ποιότητας ζωής, αυτές δεν είναι ευρέως αποδεκτές, ενώ επιπλέον αναφέρονται παρενέργειες από τη χρήση τους.

### Άνθρωπος

Οι τρεις εθνικές αμερικανικές μελέτες της κάκωσης του νωτιαίου μυελού (National American Spinal Cord Injury Study, NASCIS I, II, III) (Bracken et al. 1985, Bracken et al. 1990, Bracken et al. 1997) ανέδειξαν μικρές αλλά ουσιαστικές βελτιώσεις της αισθητικότητας και της κινητικότητας σε ανθρώπους με οξεία κάκωση του νωτιαίου μυελού στους οποίους χορηγήθηκε πολύ μεγάλη δόση ΝΣΜ, εντός 3-8 ωρών από τον τραυματισμό. Με βάση αυτές τις μελέτες οι ασθενείς στους οποίους η ΝΣΜ χορηγούνταν πριν συμπληρωθούν 3 ώρες από τον τραυματισμό συνέχισαν να την λαμβάνουν για 24 ώρες, ενώ εκείνοι στους οποίους η πρώτη χορήγηση γινόταν μεταξύ 3 και 8 ωρών από το τραύμα συνέχισαν να την λαμβάνουν για 48 ώρες. Πρέπει να τονιστεί πως δεν προτεινόταν η έναρξη της χορήγησής της μετά το πέρας 8 ωρών από το συμβάν (Bracken et al. 1985, Fehlings 2001, Hall & Springer 2004). Παρά τη μικρή στατιστικώς σημαντική βελτίωση στα αποτελέσματα των μετρήσεων της αισθητικής και της κινητικής λειτουργίας των ασθενών, όταν εκτιμήθηκε η λειτουργική αυτονομία τους δεν φάνηκε κάποια στατιστικώς σημαντική διαφορά από εκείνους που δεν είχαν λάβει την ΝΣΜ (Bracken et al. 1997). Με αυτόν τον τρόπο αντιμετώπισης φάνηκε να συμφωνεί και μία ανασκόπηση στις βάσεις δεδομένων Cochrane, PubMed, EMBASE, παρότι αναφέρει πως δεν αναμένεται επάνοδος στο φυσιολογικό των προσβεβλημένων λειτουργιών (Bracken 2012). Λίγο αργότερα, η Ένωση Αμερικανών Χειρουργών Σπονδυλικής Στήλης στις κατευθυντήριες οδηγίες που εξέδωσε το 2013 ανέφερε πως η ΝΣΚ δεν έχει θέση στη θεραπεία της οξείας κάκωσης του νωτιαίου μυελού. Υπήρξε δηλαδή διάσταση στις απόψεις σχετικά τη χρήση της ΝΣΜ. Τα αποτελέσματα των ερευνών για τη χρήση της μεθυλοπρεδνιζολόνης έχουν τρεις κύριες αδυναμίες. Πρώτον, προκύπτουν από αναδρομική επεξεργασία υποομάδων ασθενών των αρχικών μελετών, δεύτερον υπάρχουν ελλιπή δεδομένα και τέλος η νευρολογική έκβαση αφενός είναι ασαφής δηλαδή προλαμβάνονται ασθενείς με βελτιωμένη την αισθητική λειτουργία μα όχι την κινητική ή με βελτίωση της κινητικής αλλά όχι της αισθητικής λειτουργίας, και αφετέρου σε καμία περίπτωση η νευρολογική βελτίωση δεν είναι

activity of the cellular membrane and accumulation of lactic acid in the spinal cord (Braughler & Hall ED 1983a, Braughler & Hall 1983b, Braughler & Hall 1984, Sapolsky 1994, Hall & Springer 2004).

## Clinical data

Corticosteroid use in acute spinal cord traumatic injury in routine practice is questioned both in humans and animals. Despite occasional reports mentioning a reduction in morbidity and mortality, and improvement on functional restoration of the spinal cord and quality of life, these reports are not widely accepted, and also corticosteroid side effects have been reported.

### Humans

The three national American studies on spinal cord traumatic injury (National American Spinal Cord Injury Study, NASCIS I, II, III) (Bracken et al. 1985, Bracken et al. 1990, Bracken et al. 1997) indicated small but substantial improvements of sensation and mobility in humans with acute spinal cord trauma to which very high doses of MSS had been administered within 3-8 hours post-trauma. Based on these studies, patients to which very high doses of MSS had been administered within less than 3 hours post-trauma, continued to receive it for 24 hours, whereas those to whom the first dose was given between 3 and 8 hours continued to receive it for 48 hours. It is worth mentioning that it was not recommended to initiate treatment after 8 hours post-trauma (Bracken et al. 1985, Fehlings 2001, Hall & Springer 2004). Despite the small statistically significant improvement in the results of sensation and mobility functional testing, when functional autonomy was evaluated there was no statistically significant difference compared to patients who had not received MSS (Bracken et al. 1997). A retrospective review in the Cochrane, PubMed, and EMBASE databases seemed to agree with this treatment plan, even though it did report that return to normal function was not expected for any impairments (Bracken 2012). A while later, in the management guidelines published in 2013 by the American Board of Spine Surgery it was reported that MSS has no place in the treatment of acute spinal cord traumatic injury. There was a difference of opinion regarding the use of MSS. Study results for MSS administration to patients have three main flaws. Firstly, they stem from retrospective evaluation of subgroups of patients from the original studies, secondly their data are incomplete and thirdly the neurological outcome is unclear, meaning that this drug is shown to be effective for prevention in patients with improved sensation but not mobility or with improved mo-

λειτουργικά σημαντική (Hurlbert 2013). Έτσι, παρά την ύπαρξη και άλλων προοπτικών κλινικών μελετών για τη χρήση της μεθυλοπρεδνιζολόνης στην αντιμετώπιση της κάκωσης του νωτιαίου μυελού αναγνωρίζεται πως πλεονέκτημα από τη χρήση της σε βάθος χρόνου δεν έχει προκύψει, ενώ αντιθέτως υπάρχει κίνδυνος επιπλοκών από το πεπτικό, κυρίως, σύστημα (Evaniew et al. 2016). Παρόλα αυτά, η Ένωση Χειρουργών Σπονδυλικής Στήλης αναγνωρίζοντας την καθόλου ισχυρή τεκμηρίωση υποστηρίζει τη χορήγηση μεθυλοπρεδνιζολόνης αν αυτή ξεκινήσει μέχρι 8 ώρες από το τραύμα, χωρίς όμως να την προτείνει ως κατευθυντήρια οδηγία (Fehlings 2017). Αντίθετα, στην πιο πρόσφατη (2017) 10η έκδοση του βιβλίου σπουδαστή στο προχωρημένο τραύμα (ATLS) του Αμερικανικού Κολλεγίου Χειρουργών αναφέρεται ρητά πως τα κορτικοστεροειδή δεν έχουν θέση στην αντιμετώπιση της κάκωσης του νωτιαίου μυελού (ATLS, Student Book 2017 p. 144).

#### Ζώα συντροφιάς

Οι δημοσιευμένες μελέτες για το σκύλο και τη γάτα οι σχετικές με την οξεία κάκωση του νωτιαίου μυελού είναι λίγες και σχετίζονται κυρίως με προβολή μεσοσπονδύλιου δίσκου (ΜΔ) και πιθανά οφέλη ή/και επιπλοκές από τη χρήση των κορτικοστεροειδών μαζί με άλλες θεραπείες της συγκεκριμένης παθολογικής κατάστασης, όπως για παράδειγμα τη χειρουργική αποσυμπίεση. Σε γενικές γραμμές, η βελτίωση της νευρολογικής εικόνας είναι αμφίβολη και επιπλέον αναφέρονται παρενέργειες από τη χρήση κορτικοστεροειδών, όπως είναι η διάτρηση του παχέος εντέρου και τα έλκη του γαστρικού βλεννογόνου (Henderson & Webster 2006). Έτσι, σε δύο αναδρομικές μελέτες δεν παρατηρήθηκε ούτε καλύτερη κινητική αποκατάσταση ούτε γρηγορότερη στα ζώα που έλαβαν κάποιας μορφής στεροειδή περιεγχειρητικά, συγκριτικά με εκείνα που δεν έλαβαν (Davis & Brown 2002, Ruddle et al. 2006).

Σε άλλη αναδρομική έρευνα σε σκύλους με κάκωση του νωτιαίου μυελού με χειρουργική αντιμετώπιση του αιτίου, η χορήγηση σουκινικής νατριούχου πρεδνιζολόνης προκάλεσε υψηλά ποσοστά επιπλοκών, όπως διάρροια, αιματοχεζία, μέλαινα, έμετο και αιματέμεση, σε διάφορους συνδυασμούς. Οι συγγραφείς όμως αναφέρουν πως η αντιμετώπιση ήταν επιτυχής και μάλιστα χωρίς παράταση του χρόνου νοσηλείας των ζώων (Culbert et al. 1998).

Όταν σε χειρουργικά περιστατικά προβολής ΜΔ χορηγήθηκε δεξαμεθαζόνη ενέσιμη και πρεδνιζολόνη από το στόμα, τότε στο 76% των ζώων παρατηρήθηκαν ενδοσκοπικά διαβρώσεις του γαστρικού βλεννογόνου (Neiger et al. 2000).

Σκύλοι φυλής Dachshund όταν χειρουργήθηκαν για αποσυμπίεση μετά από προβολή ΜΔ και τους χορηγήθηκε ΝΣΜ εμφάνισαν αυξημένο ποσοστό επιπλοκών, αυξημένο κόστος νοσηλείας και παράταση αυτής και μεγαλύτερη χρήση γαστροπροστατευτικών φαρμάκων, συγκριτικά

bility but not sensation, and furthermore under no circumstances was the neurological improvement functionally significant (Hurlbert 2013). Therefore, despite the existence of other prospective clinical studies regarding the use of MSS in management of spinal cord traumatic injury, it is recognized that no advantage has been substantiated from MSS administration on the long term outcome of such cases, whereas there is increased risk of complications, mostly from the digestive tract (Evaniew et al. 2016). Despite all of the above, the Board of Spine Surgery recognizing the lack of evidence, still supports the administration of MSS if this is initiated up to 8 hours post-trauma, however without including it in the guidelines (Fehlings 2017). On the contrary, in the most recent (2017) 10th edition of the Student Book of Advanced Trauma Life Support (ATLS) of the American College of Surgeons it is explicitly stated that corticosteroids have no place in the management of acute spinal cord injury (ATLS, Student Book 2017 p. 144).

#### Companion animals

Already published studies in dogs and cats regarding acute spinal cord traumatic injury are few in number and mostly report intervertebral disk (IVD) herniation and possible benefits and/or complications from corticosteroid use along with other treatment plans for this specific condition, such as surgical decompression. In general, improvement of neurological status is questionable and furthermore complications from corticosteroid use have been reported, such as large intestinal perforation and ulceration of the gastric mucosa (Henderson & Webster 2006). Moreover, in two retrospective studies there was no improvement either in return to normal function or in the speed of recovery in cases that received any corticosteroid agent perioperatively, compared to cases that had no corticosteroids administered (Davis & Brown 2002, Ruddle et al. 2006).

In another retrospective study in dogs with spinal cord traumatic injury with surgical management of the inciting cause, the administration of prednisolone sodium succinate had a high complication rate, such as diarrhoea, haematochezia, melaena, vomiting and haematemesia, in various combinations. The authors have reported, however, that management was successful and without prolonged hospitalisation (Culbert et al. 1998).

When parenteral administration of dexamethasone was combined with orally administered prednisolone in surgically managed cases of IVD herniation, erosions of the gastric mucosa were observed by endoscopy in 76% of these cases (Neiger et al. 2000).

με σκύλους που τους χορηγήθηκε δεξαμεθαζόνη και πρεδνιζολόνη (Boag et al. 2001).

Από την άλλη, και σχετικά με τη δεξαμεθαζόνη, σε διαφορετική αναδρομική μελέτη σε σκύλους βρέθηκε πως η χορήγησή της πριν από τη χειρουργική αποσυμπίεση περιστατικών προβολής ΜΔ προκάλεσε την εμφάνιση 3,4 φορές περισσότερων επιπλοκών, από εκείνους τους σκύλους στους οποίους είτε χορηγήθηκε άλλο κορτικοστεροειδές, είτε δε χορηγήθηκε κανένα (Levine et al. 2008). Πιο συγκεκριμένα, αυτές αφορούσαν στο πεπτικό και το ουροποιητικό σύστημα. Να σημειωθεί πως διαφορά στη νευρολογική εικόνα μεταξύ των ομάδων τόσο στο τέλος της νοσηλείας, όσο και στον επανέλεγχο δεν υπήρξε (Levine et al. 2008). Είναι άξιο λόγου το εύρημα αναδρομικής μελέτης σε σκύλους, κατά την οποία η χορήγηση κορτικοστεροειδών ως φαρμακευτική αντιμετώπιση προβολής ΜΔ ήταν επιτυχής (νευρολογική βελτίωση, χωρίς υποτροπή συμπτωμάτων) όταν η προβολή αφορούσε στην αυχενική μοίρα του νωτιαίου μυελού, ενώ όταν αφορούσε στη θωρακοσφυϊκή μοίρα η ποιότητα ζωής δεν βελτιώθηκε, όπως και η έκβαση των περιστατικών (Levine et al. 2007, Levine et al. 2008).

Η πλειονότητα λοιπόν των δεδομένων για τη θέση των κορτικοστεροειδών στην οξεία κάκωση του νωτιαίου μυελού προέρχονται από τη χρήση τους κατά τη διαχείριση περιστατικών προβολής ΜΔ και σύμφωνα με αυτά δεν υπάρχει ισχυρή ένδειξη χορήγησής τους αναφορικά με τη νευρολογική αποκατάσταση των περιστατικών (Boag et al. 2001, Davis & Brown 2002, Ruddle et al. 2006, Levine et al. 2007).

Περεταίρω, η χρήση τους συνδέεται με εμφάνιση επιπλοκών από το πεπτικό και το ουροποιητικό σύστημα. Η δεξαμεθαζόνη έχει συνδεθεί με τις περισσότερες δημοσιευμένες από αυτές (Neiger et al. 2000, Boag et al. 2001, Henderson & Webster 2006, Levine et al. 2007, Levine et al. 2008).

Έτσι, τόσο λόγο της έλλειψης επαρκούς πειραματικής και κλινικής τεκμηρίωσης στα ζώα συντροφιάς, όσο και λόγω της ασθενούς τεκμηρίωσης και ύπαρξης διχογνωμίας στην ιατρική του ανθρώπου δεν μπορεί να υποστηριχθεί η χορήγηση κορτικοστεροειδών στη διαχείριση της οξείας κάκωσης του νωτιαίου μυελού στα ζώα συντροφιάς.

## Εγκέφαλος

Η κρανιοεγκεφαλική κάκωση προκαλεί τόσο πρωτογενή όσο και δευτερογενή βλάβη στον εγκέφαλο παρόμοια με εκείνες που προκαλούνται από την οξεία κάκωση του νωτιαίου μυελού. Μία από τις πιο επιβαρυντικές συνέπειες είναι η πρόκληση οιδήματος και η αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης. Επειδή τα κορτικοστεροειδή έχουν δράση έναντι του αγγειογενούς οιδήματος των όγκων (Dietrich et al. 2011), είναι αντιφλεγμονώδη και οι έρευνες NASCI's έδειξαν όφελος από την έγκαιρη χορήγησή τους

Dachshund dogs underwent spinal cord decompression surgery for IVD herniation to which MSS was administered had a higher complication rate, higher hospitalisation costs, prolonged hospitalisation times, as well as increased need of gastro-protective agents, compared to dogs receiving a combination of dexamethasone and prednisolone (Boag et al. 2001).

On the other hand, regarding dexamethasone, in a different retrospective study in dogs it was found that administering it prior to surgical decompression of IVD herniation, this agent caused up to 3.4 times higher complication rates than that in dogs in which a different corticosteroid or no corticosteroids were administered (Levine et al. 2008). In particular, these side effects were located in the gastrointestinal and urinary tract. It should be noted that no difference was observed in neurological status between the groups at the end of hospitalisation as well as during re-examination (Levine et al. 2008). It is worthy of note that there is a retrospective study in dogs, in which the administration of corticosteroids as treatment for IVD herniation was successful (improvement in neurological status, without recurrence of clinical signs) when the herniation was located in the cervical spine, whereas when it was located in the thoracolumbar spine there was no improvement in the quality of life or the final outcome (Levine et al. 2007, Levine et al. 2008).

Therefore, most of the data regarding the role of corticosteroids in acute spinal cord trauma come from their use in managing cases of IVD herniation, therefore there is no strong evidence that corticosteroid administration is beneficial in the neurological recovery of such cases (Boag et al. 2001, Davis & Brown 2002, Ruddle et al. 2006, Levine et al. 2007).

Furthermore, corticosteroid administration has been associated with complications from the digestive and urinary tract. Dexamethasone has been implicated to have the most complications in the already published literature (Neiger et al. 2000, Boag et al. 2001, Henderson & Webster 2006, Levine et al. 2007, Levine et al. 2008).

Therefore, because of the lack of sufficient experimental and clinical evidence in companion animals, as well as of the weak evidence and conflicting opinions in human medicine, the use of corticosteroids cannot be recommended in the management of acute spinal cord traumatic injury in companion animals.

στην οξεία κάκωση του νωτιαίου μυελού, δοκιμάστηκε η χρήση τους στην κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Παρά τη θεωρητικά ευεργετική δράση τους αυτή δεν αποδείχθηκε στην κλινική πράξη (Alderson & Roberts 1997). Αυτό ίσως εν μέρη να οφείλεται στη διαφορετική φύση του προκαλούμενου οιδήματος κατά την κάκωση, δηλαδή κυτταροτοξικό έναντι του αγγειογενούς που προκαλούν οι όγκοι (Unterberg et al. 2004, Werner & Engelhard 2007, Greve & Zink 2009, Donkin & Vink 2010).

Επιπλέον, στον άνθρωπο αναφέρεται πως η χορήγηση κορτικοστεροειδών εντός των πρώτων 24 ωρών μετά το τραύμα αυξάνει την πιθανότητα να εμφανιστεί μετατραυματική επιληψία (Watson et al. 2004). Η χορήγηση κορτικοστεροειδών προκαλεί υπεργλυκαιμία και αντοχή στην ινσουλίνη. Η υπεργλυκαιμία μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση έχει συνδεθεί με χειρότερη έκβαση στον άνθρωπο και αυξημένη βαρύτητα, ακόμα και αν είναι ιατρογενής, στα ζώα συντροφιάς (Syring et al. 2001, Rostam 2014). Θεωρείται πως ενισχύει τη δευτερογενή βλάβη μέσω παραγωγής μεσολαβητών της νευρικής διέγερσης, παραγωγής γαλακτικού οξέος, μεταβολή του pH και της οσμωτικότητας (Rostam 2014). Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την κρανιοεγκεφαλική κάκωση από το 2007 δηλώνουν πως τα κορτικοστεροειδή ούτε την ενδοκράνια πίεση μειώνουν, ούτε τη νευρολογική έκβαση της κάκωσης βελτιώνουν, και επιπροσθέτως μπορεί να έχουν βλαπτικές συνέπειες (Bratton et al. 2007).

Επιπλέον, η κορτιζόνη βρέθηκε να σχετίζεται με περισσότερους θανάτους στην ομάδα των ασθενών με κρανιοεγκεφαλική κάκωση που την έλαβαν στο πλαίσιο της μελέτης CRASH (Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury) (Roberts et al. 2004). Έτσι, πλέον δεν προτείνεται ως θεραπεία στην κρανιοεγκεφαλική κάκωση στον άνθρωπο (Alderson & Roberts 2005, Bratton et al. 2007). Όμως, παρά τη μη χορήγηση κορτιζόνης σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση, στις περιπτώσεις εκείνες που έχει προκληθεί το σύνδρομο της φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας των βαρέως πασχόντων ασθενών, ενδείκνυται η χαμηλή δόση κορτιζόνης (Asehnoune et al. 2014). Το ίδιο και στην περίπτωση που έχει προκληθεί βλάβη, ως συνέπεια του τραύματος στον υποθάλαμο και την υπόφυση, με συνέπεια την ένδεια σε ορμόνες, όπως η θυρεοειδοτρόπος, η επινεφριδιοφλοιοτρόπος, η αγγειοπιεσίνη και η αυξητική (Cohan et al. 2005, Hannon et al. 2013). Αυτή η κατάσταση έχει περιγραφεί και στον σκύλο και χαρακτηριζόταν από υπόταση και υπογλυκαιμία. Αντιμετωπίστηκε με χορήγηση μικρών ποσοτήτων κορτικοστεροειδών (Foley et al. 2009).

Όμως, στα ζώα συντροφιάς η χορήγηση κορτικοστεροειδών στην κρανιοεγκεφαλική κάκωση δεν έχει μελετηθεί ούτε κλινικά ούτε πειραματικά. Έτσι, λαμβάνοντας υπόψη τις μελέτες στον άνθρωπο και παρά τους όποιους περιορισμούς, δεν προτείνεται η χορήγησή τους στην κρανιοεγκεφαλική κάκωση.

## Brain

Traumatic brain injury results in primary as well as secondary damage to the brain similar to that after acute spinal cord trauma. One of the most severe consequences is cerebral oedema and increase in intracranial pressure. Considering that corticosteroids have an effect against vasogenic oedema in tumours (Dietrich et al. 2011), they are anti-inflammatories and NASCI's research studies indicated benefit from their timely use in acute traumatic spinal cord injury, the administration of corticosteroids has been evaluated in traumatic brain injury. Despite their theoretically beneficial effect, this has not been proven in the clinical setting (Alderson & Roberts 1997). This may be due to the different nature of oedema resulting from trauma, which is cytotoxic instead of vasogenic, as in most tumours (Unterberg et al. 2004, Werner & Engelhard 2007, Greve & Zink 2009, Donkin & Vink 2010).

Moreover, in humans it has been reported that corticosteroid administration within the first 24 hours post-trauma increases the risk for post-traumatic epilepsy (Watson et al. 2004). The administration of corticosteroids causes hyperglycaemia and insulin resistance. Hyperglycaemia after traumatic brain injury has been associated with a poor outcome in humans and increased severity even if it is iatrogenic in companion animals (Syring et al. 2001, Rostam 2014). It is theorised that it amplifies secondary damage through the production of neural stimulators, lactic acid, changes in pH and osmolality (Rostam 2014). The treatment guidelines for traumatic brain injury since 2007 have stated that corticosteroids do not reduce intracranial pressure or improve the neurological outcome and additionally may have harmful consequences (Bratton et al. 2007).

Moreover, cortisone has been found to be associated with the highest number of deaths in the group of patients with traumatic brain injury which received it as part of the CRASH study (Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury) (Roberts et al. 2004). Therefore, it is no longer recommended as part of the treatment of traumatic brain injury in humans (Alderson & Roberts 2005, Bratton et al. 2007). However, despite avoidance of cortisone in patients with traumatic brain injury, low doses of cortisone are indicated in cases of adrenal insufficiency syndrome in severely affected patients (Asehnoune et al. 2014). The same applies in cases in which there has been damage to the hypothalamus and pituitary gland as a result of traumatic injury, consequently resulting in reduced

*Εν κατακλείδι, η δράση των κορτικοστεροειδών στα διάφορα συστήματα είναι γνωστή και σημαντική. Όμως, στην κάκωση του κεντρικού νευρικού συστήματος δεδομένα τόσο από έρευνες στον άνθρωπο όσο και στα ζώα συντροφιάς για τη χορήγηση κορτικοστεροειδών είτε απουσιάζουν, είτε είναι αντικρουόμενα. Επιπλέον, τα κορτικοστεροειδή προκαλούν αύξηση της νοσηρότητας στους πληθυσμούς που χρησιμοποιούνται. Έτσι, παρότι δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για καθορισμό κατευθυντήριων οδηγιών δεν μπορεί να προταθεί η χρήση τους.*

levels of hormones such as thyroid-stimulating hormone, adrenocorticotrophic hormone, vasopressin and growth hormone (Cohan et al. 2005, Hannon et al. 2013). This condition has been described in dogs and was characterised by hypotension and hypoglycaemia. It was managed with small doses of corticosteroids (Foley et al. 2009).

However, the use of corticosteroids in central nervous system traumatic injury has not been clinically or experimentally studied in companion animals. Therefore, by taking into consideration the studies in humans and despite any limitations, it is not recommended to administer corticosteroids in cases of cranial trauma.

*In conclusion, the effect of corticosteroids on various body systems is known and substantial. However, in cases of central nervous system trauma, data from research in humans as well as companion animals for the administration of corticosteroids are either absent or conflicting. Moreover, corticosteroids cause an increase of morbidity in the already studied populations. Therefore, even though there is no sufficient evidence for guidelines to be formed, the use of corticosteroids cannot be recommended.*

## Βιβλιογραφία / References

- Alderson P, Roberts I (1997) Corticosteroids in acute traumatic brain injury: systematic review of randomised controlled trials. *Br Med J* 314, 1855–1859.
- Alderson P, Roberts I (2005) Corticosteroids for acute traumatic brain injury (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 25, CD000196.
- Arias MJ (1987) Treatment of experimental spinal cord injury with TRH, naloxone, and dexamethasone. *Surg Neurol* 28, 335–338.
- Asehnoune K, Seguin P, Allary J, et al. (2014) Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): a double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2, 706–716.
- Boag AK, Otto CM, Drobatz KJ (2001) Complications of methylprednisolone sodium succinate therapy in dachshunds with surgically treated intervertebral disc disease. *J Vet Emerg Crit Care* 11, 105–110.
- Bracken MB, Collins WF, Freeman DE, et al. (1984) Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *J Am Med Assoc* 251, 45–52.
- Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. (1990) A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury—results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 322, 1405–1411.
- Bracken MB, Shepard MJ, Hellenbrand KG, et al. (1985) Methylprednisolone and neurological function 1 year after spinal cord injury— results of the National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg* 63, 704–713.
- Bracken MB, Shepard MJ, Holford R, et al. (1997) Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury—results of the Third National Acute Spinal Cord Injury randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 277, 1597–1604.
- Bracken MB (2012). Steroids for acute spinal cord injury (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 18, CD001046.
- Bratton S, Bullock MR, Carney N (2007) Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 24, S1–S106.
- Braughler JM, Hall ED, Means ED, et al. (1987) Evaluation of an intensive methylprednisolone sodium succinate dosing regimen in experimental spinal cord injury. *J Neurosurg* 67, 102–105.
- Braughler JM, Hall ED (1984) Effects of multi-Dose methylprednisolone sodium succinate administration on injured cats spinal cord neurofilament degradation and energy metabolism. *J Neurosurg* 61, 290–295.
- Braughler JM, Hall ED (1985) Current application of “high-dose” steroid therapy for CNS injury. *J Neurosurg* 62, 806–810.

- Braughler JM, Hall ED (1983a) Uptake and elimination of methylprednisolone from contused cat spinal cord following intravenous injection of the sodium succinate ester. *J Neurosurg* 58, 53–42.
- Braughler JM, Hall ED (1983b) Lactate and pyruvate metabolism in injured cat spinal cord before and after a single large intravenous dose of methylprednisolone lactate. *J Neurosurg* 59, 256–261.
- Braughler JM (1985) Lipid peroxidation-induced inhibition of gamma aminobutyric acid uptake in rat brain synaptosomes: protection by glucocorticoids. *J Neurochem* 44, 1282–1288.
- Coates JR, Sorjonen DC, Simpson ST, et al. (1995) Clinicopathologic effects of a 21-aminosteroid compound (U74389G) and high-Dose methylprednisolone on spinal cord function after simulated spinal cord trauma. *Vet Surg* 24, 128–139.
- Cohan P, Wang C, McArthur DL, et al. (2005) Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. *Crit Care Med* 33, 2358–2366.
- Culbert LA, Marino DJ, Baule RM, et al. (1998) Complications associated with high-dose prednisolone sodium succinate therapy in dogs with neurological injury. *J Am Anim Hosp Assoc* 34, 129–134.
- Davis GJ, Brown DC (2002) Prognostic indicators for time to ambulation after surgical decompression in non-ambulatory dogs with acute thoracolumbar disk extrusions: 112 cases. *Vet Surg* 31, 513–518.
- Dietrich J, Rao K, Pastorino S, et al. (2011) Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. *Expert Rev Clin Pharmacol* 4, 233–242.
- Donkin JJ, Vink R (2010) Mechanisms of cerebral edema in traumatic brain injury: therapeutic developments. *Curr Opin Neurol* 23, 293–299.
- Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S (2001) Acute spinal cord injury, part I: pathophysiologic mechanisms. *Clin Neuropharmacol* 24, 254–264.
- Faden AI, Jacobs TP, Patrick DH, et al. (1984) Megadose corticosteroid therapy following experimental traumatic spinal injury. *J Neurosurg* 60, 712–717.
- Fehlings MG (2001) Recommendations regarding the use of methylprednisolone in acute spinal cord injury: making sense out of the controversy. *Spine* 26, S56–S57.
- Foley C, Bracker K, Drellich S (2009) Hypothalamic-pituitary axis deficiency following traumatic brain injury in a dog. *J Vet Emerg Crit Care* 19, 269–274.
- Greve MW, Zink BJ (2009) Pathophysiology of traumatic brain injury. *Mt Sinai J Med* 76, 97–104.
- Hall ED, Springer JE (2004) Neuroprotection and acute spinal cord injury: a reappraisal. *NeuroRx* 1, 80–100.
- Hall ED, Wolf DL, Broughler JM (1984) Effects of a single large dose of methylprednisolone sodium succinate on experimental posttraumatic spinal cord ischemia. *J Neurosurg* 61, 124–130.
- Hall ED (1992) The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. *J Neurosurg* 76, 13–22.
- Hannon MJ, Crowley RK, Behan LA, et al. (2013) Acute glucocorticoid deficiency and diabetes insipidus are common after acute traumatic brain injury and predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 98, 3229–3237.
- Henderson AK, Webster CRL (2006) Disruption of the gastric mucosal barrier in dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet* 28, 340–357.
- Hoerlein BF, Redding RW, Hoff EJ, et al. (1983) Evaluation of dexamethasone, DMSO, mannitol, and solcoseryl in acute spinal cord trauma. *J Am Anim Hosp Assoc* 19, 216–226.
- Hurlbert RJ, Hadley MN, Walters BC et al. (2013) Pharmacological therapy for acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 72, 93–105.
- Levine JM, Levine GJ, Johnson SL, et al. (2007) Evaluation of the success of medical management for presumptive cervical intervertebral disk herniation in dogs. *Vet Surg* 36, 492–499.
- Levine JM, Levine GJ, Boozer L, et al. (2008) Adverse effects and outcome associated with dexamethasone administration in dogs with acute thoracolumbar intervertebral disk herniation: 161 cases (2000–2006). *J Am Vet Med Assoc* 232, 411–417.
- Neiger R, Gaschen F, Jaggy A (2000) Gastric mucosal lesions in dogs with acute intervertebral disc disease: characterization and effects of omeprazole or misoprostol. *J Vet Intern Med* 14, 33–36.
- Neiger R, Gaschen F, Jaggy A (2000) Gastric mucosal lesions in dogs with acute intervertebral disc disease: characterization and effects of omeprazole or misoprostol. *J Vet Intern Med* 14, 33–36.
- Olby N (1999) Current concepts in the management of acute spinal cord injury. *J Vet Intern Med* 13, 399–407.
- Olby N (2010) The pathogenesis and treatment of acute spinal cord injuries in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 40, 791–807.
- Park EH, White GA, Tieber LM (2012) Mechanisms of injury and emergency care of acute spinal cord injury in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care* 22, 160–178.
- Rabinowitz RS, Eck JC, Harper CM, et al. (2008) Urgent surgical decompression compared to methylprednisolone for the treatment of acute spinal cord injury. *Spine* 33, 2260–2268.
- Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al. (2004) Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364, 1321–1328.
- Rostami E (2014) Glucose and the injured brain-monitored in the neurointensive care unit. *Front Neurol* 5, 91.
- Ruddle TL, Allen DA, Schertel ER, et al. (2006) Outcome and prognostic factors in non-ambulatory Hansen type I intervertebral disc. *Vet Comp Orthop Traumatol* 19, 29–34.
- Sapolsky RM (1994) Glucocorticoids, stress and exacerbation of excitotoxic neuron death. *Semin Neurosci* 6, 323–331.
- Schimmer BP, Parker KL (2006) Adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th edn. McGraw-Hill, New York, pp. 1587–1612.
- Syring RS, Otto CM, Drobatz KJ (2001) Hyperglycemia in dogs and cats with head trauma: 122 cases (1997–1999). *J Am Vet Med Assoc* 218, 1124–1129.
- Tator CH, Fehlings MG (1991) Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg* 75, 15–26.
- Unterberg AW, Stover J, Kress B, et al. (2004) Edema and brain trauma. *Neuroscience* 129, 1021–1029.
- Watson NF, Barber JK, Doherty MJ, et al. (2004) Does glucocorticoid administration prevent late seizures after head injury. *Epilepsia* 45, 690–694.
- Werner C, Engelhard K (2007) Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth* 99, 4–9.